

## 多发性骨髓瘤的多学科协作诊疗模式

## Multidisciplinary team collaboration in diagnosis and treatment of multiple myeloma

刘澎<sup>1</sup> 李晶<sup>1</sup> 徐天虹<sup>1</sup> 魏征<sup>1</sup> 柯杨<sup>1</sup> 承璐雅<sup>1</sup>

[关键词] 多发性骨髓瘤;多学科协作;诊断;治疗

Key words multiple myeloma; multidisciplinary team collaboration; diagnosis; treatment

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.002

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A



**专家简介:**刘澎,教授,主任医师,博士生导师,复旦大学附属中山医院血液科主任。复旦大学特聘关键岗位引进人才。上海市卫生系统优秀学科带头人。中华医学会血液分会委员,中国生物医学工程学会干细胞工程技术分会副主任委员,上海市医学会分会副主任委员,上海市肿瘤防治联盟淋巴瘤专委会主任委员,上海市抗癌协会血液肿瘤专委会副主任委员。担任国家自然科学基金评审专家。主持国家自然科学基金(3项);“十三五”国家科技重大专项子课题等科研项目;获得中华医学科技奖等科技奖励。以通讯作者及第一作者身份发表 SCI 论文 50 余篇,通讯作者论著单篇最高影响因子 12.104。擅长多发性骨髓瘤、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、淀粉样变性及相关类贫血的规范化诊断和治疗。在国际上首先推动“基于 M 蛋白血症的多发性骨髓瘤筛查”项目;在国内率先推广“多发性骨髓瘤和淋巴瘤的多学科协作”诊疗模式,显著改善相关患者的疗效和生存。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以克隆性浆细胞肿瘤性增殖,产生单克隆免疫球蛋白(monoclonal immunoglobulin, M 蛋白),并造成肾脏、骨骼等多脏器损害为特征的血液系统恶性肿瘤。MM 是仅次于淋巴瘤的第二多发的血液肿瘤。虽然近 20 年来不断涌现了许多包括蛋白酶体抑制剂在内的新药及 CAR-T 等新疗法,但迄今为止,MM 仍是不可完全治愈的血液系统肿瘤。在中国,MM 患者的死亡率近年来显著上升<sup>[1]</sup>。同时,中国的 MM 患者在确诊时普遍疾病分期晚,并发症发生率高,治疗难度大,85.8% 的中国 MM 患者在初诊时 Durie-Salmon 分期(DS 分期)已达到 III 期<sup>[2]</sup>。由于多系统累及、并发症多,大部分 MM 患者在诊断、治疗、并发症管理等诊疗阶段都需要多个学科参与协同诊治,因此多发性骨髓瘤多学科协作治疗模式(MM multidisciplinary team, MM-MDT)应运而生。

MDT 模式是指针对某一特定疾病或某一系统疾病,由多个相关科室的专家组成相对固定的临床工作组,通过定期会议等形式,为该疾病患者指定最优诊疗意见,并联合执行该治疗方案的诊疗模式。MM-MDT 工作团队中,通常涉及到血液科、骨科、肾内科、心内科、神经内科、病理科、影像科、

核医学科、护理团队的相互合作。如何有效地整合多个学科的资源,发挥多学科的优势,优化骨髓瘤的诊疗及管理,对于骨髓瘤的规范化诊治和改善骨髓瘤患者预后,有着深远意义。

### 1 MM-MDT 模式

为改善血液肿瘤患者预后,英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute of Clinical Excellence, NICE)首先于 2003 年颁布指南,建议所有血液肿瘤的诊疗需由多学科诊疗团队参与<sup>[3]</sup>。该指南倡议血液肿瘤 MDT 团队至少应当包括:血液肿瘤专家、血液病理专家、护理团队、姑息治疗团队、支持团队,而多学科团队不仅应当负责提供最优诊疗意见,并应当参与到血液肿瘤患者的诊断、治疗、护理等全过程中。自 2003 年 NICE 指南提出后,对英国医疗以患者为中心的 MDT 治疗模式的转变中起到重要推动作用。此后,血液肿瘤 MDT 诊疗模式在欧美国家得到推广和完善,在骨髓瘤的诊疗中亦得到广泛应用和认可。

复旦大学附属中山医院自 2015 年成立了 MM-MDT 诊疗团队,以血液科牵头,纳入科室包括:肾内科、骨科、神经内科、心内科、检验科、病理科、影像科、核医学科以及护理团队。MM-MDT 并非传统意义上的专家会诊,而是由多科室 MM 专病方向专家构成相对固定的组织结构,通过多种

<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院血液科(上海,200032)

通信作者:刘澎, E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

工作模式开展医疗及学术活动。复旦大学附属中山医院 MM-MDT 团队工作模式包括:每周 1 次的 MDT 门诊、院内病例讨论、跨学科学术讲座及多学科联合患教等模式。自 2015 年 MDT 团队成立以来,MM-MDT 模式对笔者所在单位的 MM 亚专科发展起到了重要的促进和支持作用。MM-MDT 模式有利于提高骨髓瘤患者医疗质量、改善患者的预后。此外,通过多学科间长期合作与学习,培养了血液肿瘤 MM 亚专科人才,还提高了非血液专科医生对骨髓瘤的认识,间接提升了骨髓瘤在本单位的早期诊断率。

## 2 MDT 模式在 MM 诊疗中的意义

### 2.1 MDT 模式加速精确诊断

MM 以多器官累及为特征,症状性骨髓瘤患者发病时可有骨痛、骨折、乏力、反复感染、体重下降、感觉异常等多种症状,以及贫血、肌酐升高、高钙血症、骨质破坏等多种临床表现。因此多数 MM 患者首诊科室非血液科,而是骨科、肾内科、神经内科、心内科等科室。诊断时间延迟是骨髓瘤诊疗面临的重要挑战之一。Herget 等<sup>[4]</sup>所在的德国团队近期回顾了其所所在的三级医院的 295 例 MM 患者,发现 63% 的患者确诊 MM 前有背痛症状并在骨科首诊,但中位出现疼痛症状至确诊时间长达 7 个月。MM-MDT 团队通过定期病例讨论以及跨学科学术讲座活动,可提高骨科、肾内科、心内科、神经内科等非血液学专科临床医师对骨髓瘤早期症状的认识,对于提高单中心的 MM 早期诊断率,缩短“出现症状-确诊时间”有很大的帮助。

溶骨性骨质破坏是 MM 的主要特征,近 80% 的 MM 患者诊断时可见骨质破坏<sup>[5]</sup>。诊断时检出骨骼病变的阳性率取决于所采用的影像学检查手段,CT、PET/CT、MRI 对于大部分骨骼病变的检测敏感性高于 X 线片,是国际骨髓瘤工作组推荐的影像学检查手段<sup>[6]</sup>。但影像学检查结果的判读受影像科/核医学科阅片医师影响较大。有国外影像学团队回顾研究发现,由骨髓瘤 MDT 团队中的影像科专家阅片,可发现新增 23% 由普通影像科医师阅片中未发现的 MM 相关骨质损害病灶<sup>[7]</sup>。而 MM 骨损害的有无,是鉴别活动性骨髓瘤与冒烟型骨髓瘤的重要依据。通过 MM-MDT 团队协作,培养放射科、核医学科中骨髓瘤专病方向人才,由 MDT 团队进行集中阅片,有利于提高 MM 的精准诊断。

部分骨髓瘤患者可合并 AL 型淀粉样变性、周围神经病变,其精确诊断需要病理科、肾内科、心内科及神经内科的紧密合作与参与。

### 2.2 MDT 模式协助优化治疗

自体干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 是 MM 的重要治疗手段。即使

在新药时代,欧洲骨髓瘤网络指南<sup>[8]</sup>、梅奥诊所共识<sup>[9]</sup>等仍推荐对初治 MM 移植候选者进行 ASCT。MDT 协作模式可参与到移植前的可行性评估、移植中/后期的支持治疗等过程中。英国的 Saravanamuttu 团队通过回顾该中心 212 例骨髓瘤患者移植情况,评估了 MDT 协作模式在 ASCT 中的作用,发现 MDT 模式通过对每例 MM 患者充分评估及优化医疗干预,提高了该中心 MM 患者的移植率 (72.2%) 以及高剂量预处理率 (72.0%)。该研究提示在 MDT 团队协作模式下,MM 患者可能得到更充分的治疗。

MM 患者常发生多种并发症,包括肾功能不全、高钙血症、骨骼病变、心功能损害和神经病变。因此,除了针对恶性浆细胞克隆的治疗外,这些 MM 相关并发症也需要特异性治疗,而多学科团队的合作在 MM 并发症的处理中显得尤为重要。肾脏病是 MM 的常见并发症,除了抗肿瘤治疗、避免使用肾毒性药物及液体管理等治疗手段外,部分符合透析适应证的患者还需接受血液透析治疗。另外,近年有研究采用血浆置换和高截流量透析等体外方式增强肾毒性游离轻链的去除<sup>[10]</sup>。骨骼病变的管理则需要骨科充分参与协作,骨外科手术,如骨水泥手术、椎体成形术等外科手段对于 MM 相关骨折的治疗、严重骨痛的控制、脊髓压迫的防治有重要意义<sup>[11]</sup>。MM 患者也可发生周围神经病变,可能与疾病本身有关,也可能为治疗(如硼替佐米、沙利度胺等药物)毒性反应<sup>[12-14]</sup>。周围神经病变的诊疗需要神经内科的积极参与,充分的神经检查及症状评估、以及电生理检查、神经活检等手段,有助于早期明确周围神经病变的性质和程度,对周围神经病变的治疗提供帮助<sup>[12,14]</sup>。心脏并发症是影响骨髓瘤患者生存质量及预后的重要因素,心脏 AL 淀粉样变以及严重贫血、治疗相关不良反应,均是导致心脏并发症的常见原因。María-Victoria Mateos 等专家建议,在骨髓瘤治疗前充分评估心脏基础功能情况,对心功能衰竭、血栓、心律失常等并发症应充分监测及管理,对于有心脏基础疾病的 MM 患者与出现心脏合并症的患者,应及时咨询心内科专科意见<sup>[15]</sup>。骨髓瘤的并发症多种多样,其妥善处理需 MM-MDT 团队中的肾内科、骨科、神经内科、心内科等学科专家充分合作。

## 3 MM-MDT 病例分享

MM-MDT 协作模式作用于 MM 诊断、治疗及并发症管理的全过程中。以下将列举笔者所在中心 MM-MDT 团队合作诊疗的典型病例,以便读者更直观地了解 MDT 工作的模式。

### 3.1 肾内科、骨科协作诊治合并急性肾功能不全、骨病的 MM 1 例

60 岁女性患者,以纳差、乏力伴恶心呕吐起

病,亚急性病程。因门诊查肌酐升高,收住肾内科。住院期间查肌酐进行性升高合并贫血、高钙血症、M蛋白血症,经血液科会诊考虑MM可能,故导入MM-MDT门诊进行多学科讨论,后经骨髓检查、影像学检查明确诊断为MM合并急性肾功能不全、骨病,血液科启动硼替佐米联合地塞米松(BD方案)治疗,肾内科继续血液透析治疗。治疗后患者骨髓瘤疗效达完全缓解,肾功能恢复正常,并进入骨髓瘤维持治疗。维持治疗期间患者疾病进展,并发生左侧股骨颈病理性骨折,经MDT团体讨论,由骨科先行股骨骨折闭合复位内固定术,外科术后3周由血液科启动二线达雷妥尤单抗联合来那度胺、地塞米松(D-Rd)治疗。后患者再次达完全缓解,并恢复正常行走。

### 3.2 心内科协作诊治MM继发心脏AL型淀粉样变1例

53岁男性患者,反复胸闷气促起病。初至心内科就诊,考虑病态窦房结综合征,行起搏器植入。后患者仍有反复胸闷发作伴数次晕厥史,查心超示左室壁增厚、左室收缩舒张功能减退,建议除外限制性心肌病。经血液科会诊,完善免疫固定电泳、游离轻链、骨髓活检、PET-CT等检测,并完善皮下脂肪+唇腺活检行刚果红染色及免疫电镜检查,经MM-MDT多学科讨论后,明确诊断为MM合并心脏AL淀粉样变性。后给予硼替佐米、环磷酰胺联合地塞米松(VCD)方案治疗,达血液学部分缓解、心脏功能好转。后患者治疗期间出现晕厥,心电图示阵发性室上性心动过速伴室内阻滞,心内科行室速射频消融术,消融成功。心内科专家考虑患者心脏淀粉样变性基础,进一步行心脏除颤器植入术。后患者因疾病进展合并心律失常,经MDT讨论后调整为达雷妥尤单抗联合地塞米松方案治疗中,目前再次疾病缓解,心脏功能改善。

### 3.3 神经内科、骨科协作诊治骨硬化型骨髓瘤1例

45岁男性患者,因患者四肢乏力、行走困难起病,同时有皮肤变黑。血液检查示免疫固定电泳(+);影像学检查示多发淋巴结肿大、腰椎占位性病损伴骨质破坏;肌电图见多发周围神经损害;VEGF>800 pg/mL。骨科行腰椎病灶切除+减压手术,术后病理考虑浆细胞瘤。经MM-MDT门诊讨论,考虑骨髓硬化型骨髓瘤诊断明确。确诊后给予VCD方案诱导+ASCT+VCD方案巩固+Rd方案维持。VCD诱导期间,血液学指标缓解而患者自觉下肢肌力、麻木无明显改善。神经内科协诊行肌电图示脱髓鞘、轴索损害较前改善,未见硼替佐米导致神经病变表现,建议继续化疗。患者完成后续ASCT及巩固、维持治疗后血液学指标持续改善,四肢肌力较前改善,恢复行走。

## 4 结语

MM病情复杂,涉及科室繁多,建立和完善MM专病方向MDT诊疗模式非常必要。组建以患者为中心,血液科牵头,多学科专家组为依托的MDT模式,是保障MM患者规范治疗的重要举措,有助于提高MM的医疗质量、改善MM患者的预后。

## 参考文献

- [1] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22.
- [2] Lu J, Lu J, Chen W, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4: e239.
- [3] Excellence NIOC. National Institute of Clinical Excellence(2003) Guidance on Cancer Services-Improving Outcomes in Haematological Cancers[OL]. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG47/chapter/Recommendations#multidisciplinary-teams>, 2003.
- [4] Herget GW, Kalberer F, Ihorst G, et al. Interdisciplinary approach to multiple myeloma-time to diagnosis and warning signs[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(4): 891-898.
- [5] Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1): 21-33.
- [6] Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): e302-e312.
- [7] Singh J, Fairbairn KJ, Williams C, et al. Expert radiological review of skeletal surveys identifies additional abnormalities in 23% of cases: further evidence for the value of myeloma multi-disciplinary teams in the accurate staging and treatment of myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2007, 137(2): 172-173.
- [8] Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives[J]. *Haematologica*, 2018, 103(2): 197-211.
- [9] Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3): 353-367.
- [10] Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(21): 2099-2110.

- [11] Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(18):2347-2357.
- [12] Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations[J]. Haematologica, 2010, 95(2):311-319.
- [13] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):587-600.
- [14] Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2012, 26(4):595-608.
- [15] Plummer C, Driessen C, Szabo Z, et al. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(3):26.

(收稿日期:2021-05-11)

## 本刊参考文献著录规则

为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃性以及向读者提供有关信息的出处,应在论文中列出参考文献。所列的参考文献应限于作者直接阅读过的、最主要的、且为发表在正式出版物上的文章。参考文献应注重权威性和时效性,要求引用近3~5年发表的文献(以近3年为佳)。

文内引用参考文献的标注按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述3种格式之一标注。①正文中已标明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角;②正文未标明作者或非原始文献作者时,序号标注于引用内容的句末;③正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时不用角码标注。

文中多次引用同一参考文献,只在第一次出现时编排序号(在参考文献表中也只出现一次),其他处使用同一序号;如果多次引用的是同一参考文献的不同页的内容,则应在参考文献表中按引用顺序一一列出页码。

若某一问题使用了多篇文献说明,这时将各文献的序号在一个方括号内全部列出,中间加逗号,若遇连续序号,则在起止序号中间加“-”表示。图中引用参考文献,按其在全文中出现的次序编号,标注写在图的说明或注释中。表中引用参考文献,按其在全文中出现的顺序编号,在表注中依次标注或在表中单列一栏说明文献来源,该栏中应列出文献作者姓名,在姓名右上角标注文献标引序号。

参考文献附于正文之后,不与正文的层次标题连续编码。参考文献著录方法采用顺序编码制,即按论文中引用文献编码依次列出。格式如下(主要列出期刊和专著):

期刊:作者.题名[J].刊名,出版年,卷(期):起止页码。

作者:不超过3位应全部著录;如超过3位,只著录前3位,后加“等”或“et al”。题名:按著录来源所载的形式著录。外文题名除了首字母、专有名词、缩略语用大写外,其他均用小写。刊名:中文期刊采用全称,外文期刊采用缩写形式。年、卷(期)、起止页码均需用阿拉伯数字著录齐全,如无某项则略。

专著:作者.题名[M].版本.出版地:出版者,出版年:起止页码。

作者、题名、文献类型标志的著录同连续出版物。版本:第1版不著录,其他版本需著录,如“3版”、“5th ed”。出版地:著录出版者所在地的城市名称。出版者:按著录来源的形式著录。出版年、起止页码同样需用阿拉伯数字著录齐全。